

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899

N°

258

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 22 Mars 1899, à 1 heure

PAR

Ernest COURVOISIER

NÉ A MARNOZ (JURA), LE 1^{er} FÉVRIER 1873

CONTRIBUTION

à l'étude

DES CHOLAGOGUES

Président : M. POTAIN, Professeur

*Juges : MM. (JOFFROY, professeur
 \ LANCEREAUX et DUPRÉ, agrégés*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

P. DELMAR, 23 bis, RUE DES ÉCOLES

1899



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552222_0064

258

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	DEBOVE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie	TERRIER.
Thérapeutique et matière médicale	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale	N.
Clinique médicale	CHANTEMESSE.
Clinique des maladies des enfants	POTAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JACCOUD.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	HAYEM.
Clinique des maladies nerveuses	DIEULAFOY.
Clinique chirurgicale	GRANCHER.
Clinique ophtalmologique	FOURNIER.
Clinique des voies urinaires	JOFFROY.
Clinique d'accouchements	RAYMOND.
	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAUX.
	BERGER.
	PANAS.
	GUYON.
	PINARD.
	BUDIN.

Agrévés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	FAURE.	MARFAN.	VARNIER.
ALBARRAN.	DESGREZ.	MAUCLAIRE.	WALLICH.
ANDRE.	GAUCHER.	MENETRIER.	WAQUEZ.
BONNAIRE.	GILLES DE LA TOURETTE.	MÉRY.	WALTHER.
BROCA Aug.	HARTMANN.	ROGER.	WIDAL.
BROCA André.	LANGLOIS.	SEBILEAU.	WURTZ.
CHARRIN.	LAUNOIS.	TESSIER.	
CHASSEVANT.	LEGUEU.	THIERY.	
PIERRE DELBET.	LEJARS.	THIROLOIX.	
DUPRE.	LEPAGE.	THOINOT.	

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Secrétaire de la Faculté : M. le Dr PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 22 Mars 1899, à 1 heure

PAR

Ernest COURVOISIER

NÉ A MARNOZ (JURA), LE 1^{er} FÉVRIER 1873

CONTRIBUTION

à l'étude

DES CHOLAGOGUES

Président : M. POTAIN, Professeur

*Juges : MM. { JOFFROY, professeur
 { LANCEREAUX et DUPRÉ, agrégés*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical



PARIS

P. DELMAR, 23 bis, RUE DES ÉCOLES

1899

A MES PARENTS



A MES AMIS

A M. le Docteur THIÉRY

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

CHIRURGIEN DES HOPITAUX

A mon Président de Thèse

M. le Professeur POTAIN

MEMBRE DE L'INSTITUT

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

AVANT-PROPOS

Les cholagogues sont des agents thérapeutiques d'une grande importance pour le traitement des affections hépatiques et des affections intestinales; mais ils présentent un champ d'études si vaste, ils sont d'une expérimentation si délicate, que nous n'osons et ne pouvons aborder l'étude générale de tous les cholagogues.

Aussi essaierons-nous seulement de passer en revue les propriétés et les effets de certains d'entre eux. Puis, nous appuyant sur une observation où, grâce à l'existence d'une fistule biliaire, il nous fut permis de fixer un peu nos idées à ce sujet, nous tenterons de choisir le meilleur parmi les cholagogues que nous avons étudiés, tout en reconnaissant d'ailleurs qu'il n'est peut-être pas impossible de trouver dans la thérapeutique d'autres agents aussi actifs.

Les médicaments cholagogues ayant pour effet d'exagérer une fonction normale du foie :

Il est indispensable de faire tout d'abord un rapide exposé des opinions anciennes sur le foie et sur ses fonctions; nous constaterons à ce sujet que les cholagogues étaient restés inconnus jusqu'au milieu de ce siècle;

Nous étudierons ensuite rapidement la physiologie du foie telle qu'on la conçoit depuis Claude-Bernard, puis nous passerons en revue les travaux de la dernière moitié de ce siècle qui ont pour objet les cholagogues, et nous essaierons de faire concorder les travaux d'expérimentation avec les résultats fournis par la clinique ;

Nous citerons enfin le résultat de notre observation personnelle, et nous nous permettrons d'en tirer quelques conclusions.

Tel est le plan que nous suivrons dans cet exposé.

Mais, avant de commencer ce travail qui clôt nos études médicales, il nous est doux d'exprimer à ceux qui furent et resteront toujours nos maîtres vénérés, combien nous avons été sensible à leur extrême bienveillance.

Nous avons eu le grand avantage de suivre pendant deux ans le service de Monsieur le docteur Thiéry, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris. Pendant que, sous sa direction, se perfectionnaient nos études cliniques, nous avons eu l'occasion d'admirer sa profonde science chirurgicale et sa grande habileté opératoire. Les conseils précieux qu'il nous a prodigués nous ont permis d'acquérir de saines notions chirurgicales. La bienveillance amicale avec laquelle il nous a accueilli au nombre de ses élèves, et qu'il nous a constamment conservée, nous a permis de diriger durant une année le laboratoire de radiographie de son service.

L'indulgence dont il a fait preuve à notre égard, l'intérêt qu'il a bien voulu nous montrer, ont éveillé et mûri en nous

des sentiments de reconnaissance et d'affection que nous sommes heureux d'exprimer ici.

Monsieur le professeur Jaccoud s'est toujours montré bienveillant pour nous ; sa grande science clinique nous a été un aide et un guide précieux ; nous lui devons de nous être beaucoup perfectionné dans l'art si difficile de l'auscultation.

Monsieur le docteur Gérard-Marchand dont nous avons suivi le service pendant un an, nous a donné les premières notions chirurgicales. Qu'il reçoive ici l'expression de notre souvenir reconnaissant.

A Monsieur le docteur Gingeot, pour les conseils qu'il ne nous a pas marchandés, nous adressons aussi le témoignage de notre gratitude.

Nous ne saurions trop remercier Monsieur le professeur Pinard dans le service duquel nous avons fait notre stage obstétrical, et à qui nous devons toutes nos connaissances en accouchements.

Monsieur le docteur Marfan, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, nous a, dans des conférences instructives et intéressantes, initié à la pathologie ainsi qu'à la thérapeutique de la première enfance : nous le prions d'agréer nos sentiments reconnaissants.

C'est Monsieur le docteur Albert Robin qui nous a donné l'idée de ce travail, et ses conseils nous ont été plus d'une fois d'un précieux secours. Nous le remercions bien vivement pour la bienveillance qu'il nous a témoignée, et nous le prions de croire à notre reconnaissance.

Nous ne saurions oublier nos maîtres de Besançon qui, au début de nos études, nous ont donné tant de marques d'affectueux intérêt ; ils ont eu la tâche difficile de guider notre esprit à travers les difficultés et les surprises d'une science toute nouvelle ; il leur revient la meilleure part de notre gratitude.

Nous devons enfin des remerciements à tous ceux qui nous ont aidé dans la composition de ce travail, à Monsieur Coyon, interne des hôpitaux, qui nous a prodigué ses avis ; à Messieurs Esmonet et Lefas, internes des hôpitaux, qui ont été pour nous des guides éclairés.

Enfin, que notre ami Léculier, externe des hôpitaux, qui dès le début de notre travail, n'a cessé de se mettre tout entier à notre disposition, veuille bien agréer l'hommage de notre profonde sympathie.

Monsieur le professeur Potain nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse ; nous sentons tout le prix d'une telle faveur ; qu'il veuille bien recevoir l'assurance de notre respectueuse et sincère gratitude.

CHAPITRE PREMIER

Les anciens considéraient déjà le foie comme une des parties les plus importantes de l'organisme.

Ils avaient été frappés de son développement précoce chez l'embryon, de son accroissement considérable chez le fœtus et enfin du rôle prépondérant qu'il leur semblait jouer dans nombre d'affections.

Ils voyaient en lui, et ce sont là les opinions de Galien, un organe qui utilisait les produits de la digestion et qui les transformait en sang : le résidu de ce travail constituait la bile. Le foie était donc pour eux l'organe essentiel de la nutrition et l'origine du sang ; la bile n'était qu'un excrément. Toute perturbation dans les fonctions du foie devenait une atteinte grave pour l'économie.

Le moyen-âge, imbu de ces idées, n'eut pas d'autre conception des fonctions hépatiques. Paracelse cependant, et aussi Van Helmont, ont vanté le calomel pour la cure des maladies de foie ; les selles vertes produites par le médicament étaient pour eux un signe non douteux de l'action du calomel sur la glande hépatique.

Au xvii^e siècle, la découverte des lymphatiques et des chylifères amena une réaction contre les idées anciennes. D'une

exagération on tomba dans une autre ; on crut que le foie n'était pour rien dans l'utilisation des produits de la digestion, et, au XVIII^e siècle on avait retiré au foie le rôle capital de nutrition et d'hématopoïèse pour ne lui laisser que le rôle de fabriquer la bile. Et cependant, l'on cherchait souvent, selon les principes de Paracelse, à produire une excitation de la sécrétion biliaire, par le calomel.

C'était là pur empirisme, et l'on ne peut dire que l'étude des cholagogues fût réellement commencée.

Bichat accorda une grande importance physiologique au foie, mais sans pouvoir cependant préciser son véritable rôle.

Enfin, Claude-Bernard découvrit, en 1853, la glycogénie, et ses travaux retentissants sur la physiologie du foie fixèrent l'attention sur le rôle de cette glande. C'est à ce mouvement scientifique que l'on doit de connaître l'importance et la nature de la fonction biligénique.

On voit, par ce court aperçu historique, qu'il était impossible de faire avant le milieu du XIX^e siècle une étude approfondie des cholagogues, le rôle du foie étant fort peu connu, et il est bien évident que l'on n'avait point encore songé à la réelle importance de ces médicaments. Tout ce qui s'y rapporte a été fait depuis lors.

CHAPITRE II

§ I. — Physiologie du foie

Depuis le milieu de ce siècle les travaux se sont succédés sur la physiologie du foie et leur nombre égale leur importance. Il nous semble inutile de les passer en revue; nous ne saurions mieux faire, pour en donner le résultat que de citer le résumé du remarquable travail de M. H. Roger (1) : « De toutes les fonctions du foie, la plus évidente est la sécrétion de la bile, les principaux éléments qui entrent dans la constitution de ce liquide ne préexistent pas dans le sang, mais sont formés par le foie lui-même; cet organe produit les acides biliaires aux dépens de diverses substances quaternaires; il transforme l'hémoglobine en bilirubine et met ainsi en liberté une certaine quantité de fer, dont une partie se fixe dans le foie, une partie s'élimine par la bile, une partie sert à la rénovation des hématies.

« Dans diverses affections de la glande hépatique, l'urine renferme un pigment normal, l'urobiline. C'est, dit M. Hayem, le pigment du foie malade, le produit de l'insuffisance hépatique; il y a un rapport constant entre l'urobili-

(1) *Physiologie normale et pathologique du foie.* — H. Roger.

nurie persistante et intense et les lésions atrophiques dégénératives de la cellule hépatique.

« Le foie sert de réserve pour les hydrocarbures qui s'y accumulent comme dans les végétaux sous forme d'une substance analogue à l'amidon, le glycogène. Ce glycogène peut avoir des origines multiples : il peut provenir des hydrocarbures, des albuminoïdes, peut-être même de certaines matières grasses. Il se transforme ultérieurement en sucre, c'est-à-dire en une substance indispensable à la nutrition des éléments et aux manifestations de leur activité. De cette façon, la cellule hépatique est le collaborateur indirect du muscle et le régulateur de la chaleur animale.

« Les troubles de la fonction glycogénique peuvent produire de la glycosurie et cela par deux mécanismes différents : tantôt parce qu'il y a suractivité des cellules et transformation trop abondante du glycogène en sucre; tantôt parce qu'il y a insuffisance hépatique et que le sucre ingéré n'est plus arrêté par le foie, cette glucosurie alimentaire est intermittente, elle ne se montre qu'après les repas.

« Le foie agit encore sur la fibrine et sur les matières azotées. Son rôle sur les albuminoïdes semble très important, si l'on en juge par la fréquence de l'albuminurie et de la peptonurie au cours des maladies du foie; malheureusement la physiologie ne fournit que peu de renseignements sur ce sujet. On connaît mieux l'action du foie sur les produits de désassimilation des matières azotées : la diminution de l'urée dans les maladies du foie en constitue une démonstration clinique.

« Enfin le foie joue un rôle capital dans les intoxications. Il agit sur les substances toxiques venues du dehors, et sur celles qui naissent dans l'organisme, par suite des fermentations intestinales ou du mouvement de la désassimilation. Il modifie les albuminoïdes toxiques qu'on trouve dans le sang de la veine porte, et c'est peut-être ainsi qu'on doit expliquer l'action globulicide qu'acquiert le sérum sanguin à la suite de l'extirpation partielle du foie, ou dans les maladies de cette glande.

« Le foie remplit enfin un rôle hématopoïétique, au moins pendant la vie intra-utérine. Chez l'adulte il représente un lieu de destruction pour les globules rouges; mais dans certains états pathologiques, il récupère son ancienne fonction et devient un centre de formation pour les hématies. »

Les fonctions du foie sont donc aussi nombreuses qu'importantes; revenons sur le rôle biligénique que nous emprunterons encore au même auteur :

« *Caractères de la bile.* — La bile est un liquide jaune verdâtre, parfois brun ou même bleuâtre; limpide à sa sortie du foie, filante dans la vésicule. Son odeur est fade et amère chez l'homme. Elle ne trouble pas par l'ébullition, elle est miscible en toute proportion à l'eau.

« *Quantité* — La quantité de bile secrétée en 24 heures est extrêmement variable. On admet qu'une quantité moyenne, chez l'homme, est de 800 à 1000 centimètres cubes par jour. Sous l'influence de certains états ou de certains médicaments, ce chiffre peut varier. »

Au fur et à mesure que la physiologie accumulait les

travaux et les documents dont l'ensemble mit en lumière le rôle du foie, l'expérimentation et la clinique s'emparaient des connaissances acquises et cherchaient à constituer la thérapeutique rationnelle des maladies de cet organe.

C'est, par conséquent, à l'ère nouvelle des études physiologiques sur la sécrétion et l'excrétion de la bile qu'il faut rattacher l'idée raisonnée et scientifique d'augmenter ces deux fonctions : c'est là le rôle des cholagogues.

Qu'est-ce donc qu'un cholagogue ? — C'est un médicament qui excite la sécrétion biliaire tout en favorisant son excrétion. Voilà la définition que la science actuelle nous fournit, et c'est peut-être parce qu'on n'a pas toujours observé cette définition dans toute sa rigueur, que l'on a considéré comme cholagogues des médicaments n'ayant pas droit de cité parmi eux, n'en possédant pas toutes les qualités.

Avant d'entreprendre l'étude de chacun de ces agents thérapeutiques en particulier, nous croyons qu'il y a intérêt à rappeler les diverses expériences auxquelles ils ont servi et les nombreuses opinions émises à leur propos.

Les premières expériences n'étaient, en somme, pas autre chose que la répétition des constatations de Paracelse. Un médicament produisait-il des selles vertes, on le rangeait de suite parmi les cholagogues. Suivant que les selles étaient plus ou moins bilieuses, le médicament était considéré comme plus ou moins actif. Cette méthode peu empreinte de rigueur scientifique céda bientôt le pas à des expériences plus précises.

En 1863, Handefield Jones donne certaines substances à des animaux et les sacrifie pour examiner l'état du foie. S'il trouve une congestion hépatique plus ou moins prononcée, il conclut à une action plus ou moins active sur la sécrétion biliaire.

Ce procédé, pour primitif qu'il fût, permit cependant à son auteur de conclure que le calomel, par exemple, produisait une congestion intense du foie et que, par conséquent, suivant son raisonnement, c'était un excitant de la sécrétion biliaire.

Handefield Jones, tout en voyant l'importance de la sécrétion de la bile, ne soupçonnait pas le rôle de l'excrétion.

En 1867 et 1868, Hughes Bennet (1) présenta à l'Association Britannique un rapport important sur l'action des cholagogues, basé sur une série de recherches entreprises sur des chiens, qui, soumis à un régime identique, subirent l'action de certains médicaments. On sacrifia ces animaux dont on eut soin d'analyser la bile.

Ce mode de recherches fut complété et perfectionné en 1873 par Rohrig (2) : il curarisait des chiens, les soumettait à la respiration artificielle, puis vidait le contenu de la vésicule et liait le canal cystique. Il introduisait alors un tube de verre effilé dans le cholédoque et comptait le nombre de gouttes qui, par seconde, s'écoulaient de ce tube. Il estimait ainsi l'action des médicaments cholagogues. Ses

(1) Hughes Bennet — *British Med. Journal*, 1867.

(2) Rohrig — *Experimental untersuchungen über die physiologie der gallenentsonffderung*.

conclusions furent que l'huile de croton, à petite dose, a une action sur la sécrétion biliaire, qu'elle soit ingérée par l'estomac ou introduite directement dans l'intestin grêle. Sous cette influence, la bile devenait quelque peu sirupeuse. En somme, avant l'action purgative, elle détermine une hypersécrétion biliaire.

Après l'huile de croton, il considère que le jalap, la coloquinte et le podophyllin sont parmi les plus actifs. Il relègue assez loin de ces médicaments l'aloès, la rhubarbe, le séné. Enfin, le sulfate de magnésie et l'huile de ricin n'ont qu'une très faible influence.

En 1875, Rutherford et Vignal (1), après avoir modifié et précisé le manuel opératoire de Rohrig établirent d'abord que le curare dont ils se servaient pour leurs chiens n'avait aucune action sur la sécrétion biliaire. Puis ils montrèrent qu'à l'état normal, le chien sécrète, par kilogramme de son poids et par heure, 20 centimètres cubes de bile. Ils se servirent de ce chiffre comme coefficient, et c'est par rapport à lui qu'ils dressèrent le tableau suivant des cholagogues, indiquant la plus ou moins grande activité de chacun.

Coefficients exprimant la quantité absolue de bile obtenue dans chaque expérience pendant une heure pour 1 kilogramme du poids de l'animal :

Podophyllin (avec addition de bile)	4,01
Aloès.	0,93
Salicylate de soude.	0,89

(1) Rutherford et Vignal — *British. Med. Journal*, Octobre 1875.

Sublimé.	0,85
Extrait de physostigma.	0,75
Sublimé.	0,72
Aloès (sans bile).	0,69
Salicylate de soude.	0,66
Benzoate de soude.	0,64
Iridine.	0,63
Salicylate de soude.	0,56
Sublimé.	0,55
Ipécacuanha.	0,55
Benzoate d'ammoniaque.	0,54
Podophyllin (sans bile)	0,47
Evonymine (avec bile).	0,47
Sublimé.	0,47
Phytolaccine.	0,47
Sulfate de Potasse.	0,47
Sanguinarine.	0,46
Evonymine.	0,46
Coloquinte.	0,45
Colchique.	0,45
Phosphate de soude.	0,44
Sanguinarine.	0,40
Acide chloronitrique.	0,39
Baptisine.	0,39
Ipéca.	0,38
Hydrastine.	0,38
Sulfate de soude.	0,38
Extrait de physostigma.	0,36

Jalap.	0,35
Sel de Seignette	0,33
Rhubarbe.	0,32
Hydrastine.	0,32
Juglandine.	0,32
Leptandrine.	0,31
Sanguinarine.	0,30
Jalap.	0,29
Baptisine.	0,29
Phytolaccine.	0,29
Hydrastine.	0,28
Coloquinte.	0,27
Leptandrine.	0,27
Sulfate de soude.	0,25
Colchique.	0,20

Voilà donc les chiffres bruts que donne Rutherford; Guéneau de Mussy (1), qui analyse son travail, ajoute :

« Est-ce par l'irritation de la membrane muqueuse du duodénum, retentissant par voie réflexe sur les cellules hépatiques, de même que l'irritation de la muqueuse buccale agit sur les cellules des glandes salivaires ? Les faits contredisent cette hypothèse, car, d'une part, on voit des purgatifs comme la gomme-gutte et le sulfate de magnésie qui irritent vivement l'intestin sans agir sur le foie, et, d'autre part, le benzoate de soude, l'ipéca stimulent la sécrétion

(1) Guéneau de Mussy — Analyse du travail de Rutherford (*Bulletin de Thérapeutique*, t. XCVIII.)

hépatique sans produire une irritation notable de la muqueuse intestinale.

« Est-ce à l'activité plus grande de la circulation hépatique provoquée par ces agents ? — Il est certain que la congestion des capillaires intestinaux, qui semble pouvoir activer la circulation de la veine porte, n'a aucune influence sur la sécrétion hépatique ; car l'huile de ricin dilate les capillaires intestinaux et n'est pas cholagogue. »

« Enfin, dit Guéneau de Mussy, Rutherford pense que les substances qui possèdent cette propriété agissent directement sur les cellules hépatiques, ou plutôt, peut-être, sur leurs nerfs, comme tend à le faire penser l'action antagoniste du physostigma et de l'atropine. »

M. Laborde (1) donne en 1877 des conclusions favorables au salicylate de soude considéré comme cholagogue.

En 1878, Murchinson (2) étudie les cholagogues. Il admet que le calomel n'a pas d'influence sur le chien ; « mais, que sait-on sur l'homme ? Et, si normalement il ne produit rien sur celui-ci, ne peut-on admettre qu'il ne puisse rien produire dans tous les cas pathologiques ? »

En résumé, il résulte que le calomel produit des effets qui favorisent l'expulsion de la bile dans l'intestin, sans agir aucunement sur la cellule hépatique. Il n'est pas impossible que l'irritation exercée sur le duodénum par le calomel ou par un autre purgatif ne s'étende à la vésicule

(1) Laborde — *Tribune Médicale*, 1877.

(2) Murchinson — *Leçons cliniques sur les maladies du foie*. — Traduct. de J. Cyr, Paris 1878.

biliaire et ne l'excite à se contracter et à se débarrasser de son contenu : on s'expliquerait ainsi en partie l'augmentation de la quantité de bile dans les garde-robes.

Le podophyllin est un médicament qui paraît avoir un mode d'action très analogue à celui du mercure : « Le podophyllin, dit Guéneau de Mussy, semble avoir une affinité spéciale pour l'intestin grêle et principalement pour le duodénum. Si je m'en rapporte à mon expérience, ce médicament est moins sûr dans son action, et, à dose modérée, produirait des épreintes et des évacuations plus aisément que les préparations mercurielles. Pourtant c'est un bon succédané du mercure quand, par hasard, ce dernier se trouve contre-indiqué. » La coloquinte, l'aloès, la rhubarbe, le jalap et le séné sont également de bons purgatifs dans les troubles fonctionnels du foie qui se traduisent par l'urémie, la constipation, ou l'excrétion insuffisante de la bile. L'ipécacuanha a toujours paru à Guéneau de Mussy rendre de grands services dans les troubles fonctionnels du foie. — L'iridine extraite du bulbe de l'iris versicolor ; l'évonymine extraite de l'écorce de l'évonymus atro-purpureus et la sanguinarine de la sanguinaire, jouissent en Amérique d'une grande réputation comme cholagogues dans les affections du foie.

Blanchier (1) enseigne que le salicylate de soude active la sécrétion de la bile et a un effet durable.

(1) Blanchier — Thèse de Paris 1879.

En 1880, Nothnagel et Rossbach (1) refusent à l'aloès le pouvoir cholagogue, mais le citent comme médicament agissant sur les mouvements péristaltiques de l'intestin, en même temps que le séné, la rhubarbe, le jalap, la coloquinte et l'huile de croton.

En 1888, Prévost et Binet (2) ont expérimenté sur deux chiens auxquels ils avaient pratiqué une fistule biliaire. A l'aide de tubes de verre à étranglement, ils recueillaient la bile de la vésicule dans une petite bouteille à large ouverture, les chiens étant dans l'immobilité la plus complète. Ils recueillirent cette bile pendant un certain temps, mais ils ramenèrent toujours l'écoulement biliaire à celui qui s'était fait en cinq minutes, et cela, pour avoir des résultats comparables. De cette façon, Prévost et Binet sont arrivés à des conclusions que nous allons résumer :

Le bicarbonate de soude, le sulfate de soude, le phosphate de soude, sont de faibles cholagogues, le chlorate de potasse, jusqu'alors méconnu, doit être rangé parmi les bons cholagogues.

L'iodure de potassium, au contraire, diminue la sécrétion biliaire; le bromure de potassium et le bromure de sodium, bien qu'éliminés par la bile, n'ont sur elle aucune action. Prévost et Binet ne reconnaissent comme cholagogues ni les alcalins, ni le phosphate de soude, ni le calomel. L'essence de thérebentine et ses dérivés, terpinol et terpine,

(1) Nothnagel et Rossbach — *Nouveaux éléments de thérapeutique et de matière médicale*. — Traduction 1880.

(2) Prévost et Binet — *Revue de la Suisse Romande* 1888.

ont produit une notable augmentation de la sécrétion biliaire. Enfin, le salicylate de soude est un excellent cholagogue. Ces auteurs ont également trouvé une augmentation de sécrétion biliaire sous l'influence de l'antipyrine.

.
Stiller (1), en 1890, publie dans la *Presse Médicale* de Vienne une étude accordant une grande influence biligénique au salicylate de soude. Il ajoute que, de plus, ce médicament agit sur le canal cholédoque.

Germain Sée (2), en 1890, reconnaît comme l'avait déjà fait Binet quatre catégories de médicaments :

- 1° Ceux qui augmentent la sécrétion biliaire.
- 2° Ceux qui l'augmentent faiblement.
- 3° Ceux qui la diminuent.
- 4° Ceux qui sont sans action.

Et parmi ceux qui l'augmentent, il cite :

L'huile d'olive à dose de 400 grammes, à prendre en deux fois en une heure.

La bile, sous forme de fiel de bœuf : il lui reconnaît une action certaine, mais il n'en conseille pas l'emploi.

Le salicylate de soude, augmente la sécrétion biliaire, fluidifie la bile, et de plus, calme les douleurs. Mais pour que son action de cholagogue soit complète, il conseille d'administrer des purgatifs qui provoqueront des mouvements péristaltiques de l'intestin.

(1) Stiller — *Presse Médicale de Vienne* 1890.

(2) G. Sée — *Médecine Moderne* 1890.

Enfin, le calomel, de l'avis de G. Sée ne mérite en aucune façon de rentrer dans la catégorie des cholagogues; il diminue la sécrétion biliaire. L'analyse des selles vertes, consécutive à l'administration de ce médicament a démontré que la coloration était due à la présence d'un sulfure de mercure.

Cassaët (1) en 1893, conclut que le salicylate de soude a un rôle biligénique et qu'il est en même temps antiseptique des voies biliaires.

Dans une conférence recueillie par M. Ranglaret, à l'Hôtel-Dieu, M. Ferrand (2) nous donne un aperçu de quelques cholagogues. Au premier rang, il place la glycérine et le fait de la présence de la bile en abondance dans l'intestin est pour lui la meilleure preuve que la glycérine est un excellent cholagogue; il en est de même de l'huile d'olive. Le salicylate de soude possède une efficacité aussi grande. Le chloroforme et l'éther sont placés par M. Ferrand dans un bon rang parmi les cholagogues. Répétant les expériences de Cl. Bernard sur ces médicaments, il obtient une sécrétion plus abondante de bile, mais il se rend bien compte que cette augmentation ne provient pas d'un effet direct sur la cellule hépatique. Où M. Ferrand diffère un peu d'un grand nombre d'expérimentateurs, c'est quand il s'agit du calomel. A son avis, ce sel agit, non seulement d'une façon indirecte sur le foie en provoquant un flux intestinal abon-

(1) Cassaët — *Archives cliniques de Bordeaux* 1893.

(2) Ferrand — *Gazette des Hôpitaux* 1894.

dant, mais encore directement sur la cellule hépatique en l'excitant. Enfin M. Ferrand cite un certain nombre de médicaments sur l'efficacité desquels il n'ose encore se prononcer, ce sont : la podophylline, l'évonymine, l'iridine, la baptisine et deux benzoates, ceux de soude et de lithine.

Vieillard-Baron (1) admet quatre cholagogues :

Le salicylate de soude ;

Le salol ;

Le chlorate de potasse ;

Le benzoate de soude ;

Il ne reconnaît pas le calomel comme cholagogue, mais il le cite comme excellent antiseptique.

De nos jours, M. Teissier (2) de Lyon, dans le *Traité de Thérapeutique clinique* de M. le docteur Alb. Robin fait une revue des cholagogues : pour lui les meilleurs antiseptiques biliaires sont les meilleurs cholagogues ; et à ce titre, le salicylate de soude et le salol tiennent de bien loin la tête de la liste. Le calomel est un antiseptique, mais non point un cholagogue. M. Teissier estime que le boldo, l'huile d'olive et la bile agissent heureusement sur la sécrétion biliaire.

Telles sont donc très brièvement résumées quelques opinions successivement émises sur les cholagogues. On voit que, à part deux ou trois médicaments, peu d'entre eux ont une action reconnue par tous. Ces divergences considéra-

(1) Vieillard-Baron — *Thèse de Lyon*, 1895.

(2) Teissier — *Traité de Thérapeutique appliquée* (Robin) T. 13.

bles d'opinions tiennent, sans nul doute, aux conditions différentes dans lesquelles se sont placés les expérimentateurs ; elles tiennent également à l'angle personnel sous lequel chacun d'eux interprète un même fait.

Mais ne peut-on pas ajouter que les contradictions seraient certainement moins prononcées si chaque auteur était parti d'une même définition, d'une même conception des cholagogues ?

Le cholagogue, en effet, doit remplir deux conditions : il doit augmenter la sécrétion de la bile, et il doit faciliter son excrétion. Sans nul doute, les cholagogues ainsi compris sont peu nombreux, et la liste si vaste dressée par les auteurs en est singulièrement diminuée.

Nous allons d'autant mieux nous en rendre compte que nous verrons, à propos de chaque cholagogue, une partie des opinions déjà émises et les opinions actuelles. Nous examinerons ces médicaments en commençant autant que possible par les plus usités.

Dans l'étude du calomel, on se rend bien compte des divergences entre l'expérimentation et la clinique. Paracelse vantait, comme nous l'avons vu, l'action de ce médicament dans le traitement des maladies du foie. Pendant longtemps, on conserva ses idées, mais les expérimentateurs ébranlèrent fortement cette conviction. Les expériences de Kolliker et Müller (1) en 1855 donnent des résultats un peu contradictoires. Sous l'influence du calomel, la quantité de bile

(1) Kolliker et Müller — *Würzburg Verhandlungen*, 1855.

fut une fois augmentée, deux fois diminuée. George Scott (1) en 1858 conclut, après quatre expériences, que l'administration de fortes doses de calomel est suivie d'une diminution dans la production de la bile.

Dans la même année Mosler expérimentant sur deux chiens atteints de fistule biliaire, ne trouve aucune augmentation de la sécrétion.

Pour Hughes Bennett, en 1868, il y aurait plutôt de la diminution. Rohring, en 1873, fait occuper au calomel le bas de son échelle des cholagogues.

Rutherford et Vignal arrivent aux mêmes conclusions que Scott et Bennett.

Murchinson, en 1878, admet que le cholagogue favorise l'expulsion de la bile dans l'intestin, sans agir en rien sur la cellule hépatique.

Prévost et Binet sont du même avis.

On voit qu'en général les expérimentateurs refusent tout pouvoir cholagogue au calomel. Il n'en est pas de même des cliniciens. Ils invoquent à l'appui de leur opinion la teinte herbacée des selles. Scott, Mosler (2), Kolliker et Müller, Rohring, Rutherford l'attribuent à un sulfure ou à un sous-sulfure de mercure, tandis que Golding-Bird, Simon et Michea démontrent qu'elle est due à la présence d'un pigment biliaire. Enfin, les explications les plus diverses

(1) George Scott — *Beales Arch. of Med.* 1858.

(2) Mosler — *Virchow's Arch.* 1858.

ont été données au sujet de cette coloration particulière des selles.

Gübler dit que le calomel est un agent cholagogue énergique mais incertain, dont les effets sont subordonnés aux changements qu'il subit dans le tube digestif, en présence des agents susceptibles de le transformer.

Dujardin-Beaumetz vante, en général, l'action bienfaisante du calomel dans les affections hépatiques.

Plus récemment, M. Ferrand admet que le calomel agit de deux facons : indirectement, en provoquant un flux intestinal abondant ; directement en excitant la cellule hépatique.

Il est difficile de concilier des résultats aussi opposés. Peut-on ne pas tenir compte des expérimentations faites par Scott, Mosler, Kolliker, Bennett, Rohrig, Rutherford, Prevost et Binet, etc. Peut-on, d'autre part, nier les résultats qu'enregistre chaque jour la clinique ? Il n'est pas admissible d'admettre que le calomel augmente l'excrétion biliaire sans augmenter la sécrétion ; autrement dit, tout en étant un agent très puissant et indiscutable quant à son action sur l'écoulement de la bile, il n'entrerait pas dans le groupe limité des cholagogues proprement dits, c'est-à-dire des agents excréteurs et sécréteurs tout à la fois.

Le salicylate de soude ne rencontre pas les mêmes détracteurs que le calomel. Les expérimentateurs sont d'un accord unanime au sujet de son emploi. Rutherford le place presque en tête de son tableau des cholagogues. Prevost et Binet et aussi Stiller le considèrent comme un agent théra-

peutique puissant. Blanchier arrive aux mêmes conclusions. Les faits cliniques publiés d'autre part par Cassaët et Cornet, Gallard, G. Sée, Chauffard et bien d'autres auteurs, cadrent admirablement avec les résultats de l'expérimentation.

On a accusé il est vrai le salicylate de soude de produire de la congestion hépatique, mais comme il est facile de le manier avec prudence et à petites doses, on est autorisé à ne pas se priver d'un tel agent thérapeutique.

La bile rencontre un accueil favorable chez les expérimentateurs. Schiff, Rosenkranz, Socoloff, Prévost et Binet, en dernier lieu Stadelmann, lui reconnaissent une action indiscutable sur la sécrétion et l'excrétion de la bile. Mais la clinique restreint la valeur thérapeutique de cet agent, car d'une part, s'il augmente la sécrétion biliaire il l'épaissit en même temps, et d'autre part il passe pour entraver la digestion. Son maniement est donc délicat et peut-être faut-il la rejeter, ou du moins en restreindre l'emploi.

Le podophyllin est considéré par Rutherford comme un des meilleurs cholagogues, et l'expérimentation en général a reconnu les qualités de cet agent. Quant à la clinique, elle lui a attribué une certaine activité sur la fonction biligénique, en ajoutant qu'il est particulièrement actif quand on l'emploie à dose modérée.

L'huile d'olive et la glycérine recommandées surtout par les cliniciens après quelques expériences sur les animaux, faites par Rosenberg et Combemale, semblent avoir une certaine action sur la sécrétion biliaire. G. Sée, M. M. Fer-

rand, Chauffard et Villemain sont surtout affirmatifs à ce sujet.

L'aloès a joui pendant de longues années de la réputation d'un assez bon cholagogue. Actuellement, mais contrairement à l'opinion de Rutherford qui le regarde comme très actif, on a une tendance à lui accorder, avec Prévost et Binet, une valeur thérapeutique assez faible. Gübler lui attribuait surtout une action sur le cholédoque. L'action sur la fonction hépatique serait d'ailleurs tout à fait indirecte, semblable en cela à celle des autres drastiques comme l'huile de croton et la coloquinte.

Le Boldo a une action assez faible d'après Prévost et Binet, Quiquand, Laborde, etc. Cependant il semble cliniquement un médicament relativement sûr; c'est un stimulant hépatique incontestable. Dufaut a vu souvent le foie devenir douloureux par l'emploi de cet agent : M. le docteur Albert Robin en fait un usage assez fréquent dans son service de la Pitié et il en obtient des résultats favorables.

Nous allons examiner maintenant tout un groupe de cholagogues d'origine végétale, l'Evonymine, la Baptisine; l'Hydrastine, l'Iridine, la Juglandine, la Leptandrine et la Phytolaccine.

Les expérimentateurs ont essayé ces divers médicaments et semblent, malgré certaines contradictions, avoir obtenu quelques résultats heureux. Rutherford est le plus affirmatif. Wood et Bach ont administré la plupart de ces agents, en particulier l'Iridine et l'Evonymine: les effets favorables

qu'ils en ont retirés ont été confirmés par Guéneau de Mussy et par Davet. L'étude expérimentale et clinique de ces substances n'est pas encore assez approfondie pour qu'on puisse, à l'heure actuelle, porter un jugement ferme sur leur emploi.

L'expérimentation a donné des résultats contradictoires au sujet des alcalins. Pour les uns, ils augmentent la sécrétion biliaire, pour les autres, ils la diminuent. On a pourtant usé de tout temps des eaux de Vichy, en particulier pour augmenter la fonction biligénique.

Les résultats cliniques ne sont d'ailleurs pas assez concluants pour qu'on se prononce en faveur de la médication alcaline.

Enfin la clinique a employé les substances les plus diverses : le chlorate de Potasse, le sulfate de Potasse, le Phosphate d'Ammonium, le Phosphate de Soude, le Benzoate de Soude et de Lithine, le Salicylate de Lithine, l'Ipéca, le Colchique, la Pilocarpine, la Térébenthine, l'Urée.

Ces médicaments, ou bien sont peu actifs, ou souvent ne sont pas assez connus pour qu'on puisse se prononcer sur leur valeur thérapeutique.

Comme on le voit, l'expérimentation a fait faire un grand pas à la question des cholagogues, mais la clinique n'a pas toujours confirmé ses résultats. Il est nécessaire, en effet, pour se prononcer sur la valeur d'un cholagogue, d'attendre que ces deux méthodes aient des résultats concordants.

CHAPITRE III

Comme nous l'avons dit au début de ce travail, nous avons eu la possibilité d'observer les résultats donnés par quelques cholagogues, chez une malade qui présente une fistule biliaire.

Cette malade, hospitalisée à Ivry, est âgée de 73 ans et demi ; elle était cuisinière avant son entrée à l'hospice.

Son père, de santé excellente, n'a pas présenté durant sa vie d'accidents marquants. Il est mort à l'âge de 64 ans, d'une hémorrhagie cérébrale.

Sa mère, également bien portante, a succombé à un accident.

La malade n'avait ni frère ni sœur. Elle a eu la rougeole à l'âge de 3 ans, et ne se souvient d'avoir fait aucune autre maladie pendant toute sa première enfance.

Régée à 13 ans et demi, elle était d'une constitution plutôt forte, et n'a présenté durant sa jeunesse ni symptômes de chlorose ni signes de tuberculose.

A 18 ans elle eut une fièvre typhoïde, dont la marche semble avoir été régulière, et la guérison complète.

Elle ne se maria pas.

L'interrogatoire ne laisse percevoir aucun accident spé-

cifique, et l'examen de la malade ne révèle aucun stigmate de syphilis.

La malade nous avoue qu'elle a fait des excès de boisson, mais l'on ne constate chez elle ni rêves caractéristiques, ni symptômes nerveux, ni tremblements, ni paralysies, etc.

Il y a cinq mois, le 2 ou le 3 novembre 1898, elle eut une crise de coliques hépatiques, assez violente pour nécessiter son entrée à Laënnec.

Dix ou douze jours après, elle fut opérée par M. Faure, dans le service de M. Reclus.

Des calculs furent extraits de la vésicule; le cholédoque était obstrué; on laissa une fistule opératoire pour le libre écoulement de la bile, et l'on prévint la malade qu'elle devait conserver sa fistule, sous peine de voir sa santé s'altérer.

Depuis, la malade se porte bien; elle travaille un peu; son appétit est bon; mais toujours elle a eu des selles décolorées.

En temps ordinaire, elle se fait deux pansements par jour, et elle a constaté que régulièrement sa bile coulait en quantité à peu près égale chaque vingt-quatre heures.

L'examen de son appareil respiratoire ne décèle que quelques lésions d'emphysème.

Le cœur est normal et fonctionne bien.

L'appareil digestif ne présente rien de particulier dans son fonctionnement; la malade a seulement de la répugnance pour la viande; elle mange beaucoup de légumes, et digère d'ailleurs parfaitement tout ce qu'elle prend.

Les selles, décolorées, sont d'odeur plus fétide que normalement.

Le foie apparaît normal à la percussion et à la palpation.

On voit la fistule, à bords rouges et un peu saillants, avec une ouverture de quelques millimètres de diamètre. Son siège est juste au-dessous du dernier cartilage costal, à 19 centimètres du sternum.

Aucun trouble dans le fonctionnement de l'appareil génito-urinaire; les urines ne contiennent rien de pathologique : l'acide nitrique décèle seulement un peu d'urohématine, en faible quantité. Pas d'albumine, pas de sucre.

Le système nerveux n'est aucunement altéré.

L'état général est bon; la malade n'a pas maigri sensiblement; elle pèse 48 kilogs.

Le 10 février on pèse le pansement appliqué sur la fistule. Il est composé d'ouate hydrophile et d'ouate ordinaire, et pèse :

326 grammes à 11 heures du matin ;

360 grammes à 5 heures du soir.

On remet un second pansement, qui pèse :

330 grammes à 5 heures du soir ;

415 grammes le lendemain à 11 heures du matin.

Il s'est donc écoulé normalement par la fistule, en 24 heures, 125 grammes de bile.

L'expérience, répétée les jours suivants, le 11, le 12 et le 13, donne pour résultats des quantités de bile égales à :

115, 132 et 121 grammes ; soit en moyenne : 123 grammes.

Le 15 on donne à la malade 2 grammes de salicylate de soude, en quatre fois, à partir de onze heures du matin. Pendant les 24 heures suivantes, elle excrète 353 grammes de bile.

Le 16 on ne donne aucun médicament, la malade excrète 211 grammes de bile.

Le 17 on lui administre à nouveau 2 grammes de salicylate, et la quantité de bile excrétée monte à 345 grammes.

Le 18, pas de médicaments ; quantité excrétée : 206 grammes.

Le 19, pas de médicaments ; 145 grammes.

On laisse la malade se reposer jusqu'au 27 février, et la quantité de bile oscille chaque jour autour de 12 grammes.

Le 28 février, on donne : 4 capsules de Boldo :

Et la malade excrète 140 grammes, le premier jour, et 185 grammes le second jour ; en outre, la bile est notablement plus épaisse.

Le 3 mars, on donne 0 gr. 50 de calomel : la quantité de bile excrétée est de 134 grammes.

Après ces trois expériences, il est donc permis de constater que, pour exciter la fonction biligénique, c'est le salicylate de soude qui donne les meilleurs résultats ; et ces résultats, joints à l'accord des auteurs sur ce fait que le salicylate de soude, non seulement augmente la sécrétion biliaire, mais surtout en favorise l'excrétion, nous autorisent à conclure que le salicylate de soude est un excellent cholagogue.

CONCLUSIONS

D'après cette courte étude et les opinions les plus autorisées, il semble donc bien que :

1° Les cholagogues sont peut-être moins nombreux qu'on ne l'a cru ;

2° Parmi les cholagogues, nous devons placer au premier rang le salicylate de soude à petites doses répétées (0 gr. 50 pour un paquet, en solution dans 1/4 de verre d'eau — 4 paquets en 1 heure — soit 2 grammes par jour) ;

3° Nous croyons que d'autres médicaments ont aussi une certaine action comme cholagogues ; ce serait par ordre d'importance :

1°) Le podophyllin ;

2°) Le boldo ;

3°) L'huile d'olive et glycérine ;

4°) L'évonymine.

4° Le calomel ne semble pas mériter la réputation de cholagogue que beaucoup d'auteurs lui ont attribuée jusqu'ici ; nous lui reconnaissons, il est vrai, une grande importance : il favorise l'excrétion de la bile.

Vu :
Le Doyen,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

Vu bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
C. POTAIN.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- H. ROGER. — *Physiologie normale et pathologique du foie.*
H. BENNET. — *British. Med. Journal* 1860.
ROHRIG. — *Experimental untersuchungen über die physiologie der Gallenatsonffderung.*
RUTHERFORD et VIGNAL. — *British. Med. Journal.* — Octobre 1875.
GUÉNEAU DE MUSSY. — *Analyse du travail de Rutherford.*
• *Bulletin de Thérapeutique.* — Tome XCVIII.
LABORDE. — *Tribune Médicale* 1877,
MURCHINSON. — *Leçons cliniques sur les maladies du foie.*
Traduction de J. Cyr. — Paris 1878.
BLANCHIER. — *Thèse de Paris* 1879.
NOTHNAGEL et ROSSBACH. — *Nouveaux éléments de thérapeutique et de matière médicale.* Traduction 1880.
PRÉVOST et BINET. — *Revue de la Suisse Romande* 1888.
CASSAET. — *Archives cliniques de Bordeaux* 1893.
FERRAND. — *Gazette des Hôpitaux* 1894.
VIEILLARD-BARON. — *Thèse de Lyon* 1895.
TEISSIER. — *Traité de thérapeutique appliquée.* — ROBIN. — Tome XIII.
KOLLIKER et MULLER. — *Würzburg Verhandlungen* 1855.
GEORGE SCOTT. — *Beales Archives of Med.* 1858.
MOSLER. — *Virchow's Archives* 1858.

